

Analiza rezultatelor imediate și tardive, în funcție de varianta de tratament combinat a cancerului laringian local avansat (IIIa, IIb), a demonstrat cea mai înaltă evoluție fără recidive și metastaze la 3 și 5 ani în grupa III, unde s-a administrat hipertermia, radioterapia + tratament chirurgical; și în gr. V, unde s-a efectuat iradierea focarului primar și căilor limfatice cervicale + evidare ganglionară cu țel profilactic și laringectomie. Așadar, datele obținute ne permit să facem următoarele concluzii:

1. Hipertermia electromagnetică locală cu frecvență înaltă are o amplificare distructivă a radiației ionizante asupra tumorii, provocând reacții degenerative pronunțate, ce duc la micșorarea apariției recidivelor și metastazelor, favorizând durata supraviețuirii bolnavilor cu 15,5%.

2. Evidarea ganglionară cervicală profilactică efectuată în monobloc cu operația la focarul primar – este o metodă sigură de profilaxie și tratament a metastazelor regionale nedepistate clinic. Rata de supraviețuire la 3-5 ani constituie 79,3- 74,7%.

3. Forma endofită de proliferare a tumorii și cartilajele cu un grad de osificare înaltă sunt două caracteristici, care impun în mod obligatoriu excizia profilactică a țesutului celular cervical.

#### Referințe bibliografice

1. Țîbîrnă Gh. Ghid clinic de oncologie, Chișinău: Universul, 2003, 828p
2. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. Москва, 1995.
3. Огольцова Е.С. Опухоли верхних дыхательных путей, Москва, 1997.
4. Mureșanu M. Chirurgia oncologică, Cluj –Napoca: Editura medicală universitară „Iuliu Hațieganu”, 2001.
5. Miron Lucian. Oncologie clinică, Bacău – Iași: Egal, 2001.
6. Brumund K.T., Garcia D. et al. Frontolateral vertical partial laryngectomy without tracheotomy for invasive squamous cell carcinoma of the true vocal cord. a 25- year experience. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2005. Apr; 114 (4): 314-22.
7. Kociaturk S., Han U. et al. A histopathological study of thyroarytenoid muscle invasion in early (T1) glottic carcinoma. Otolaryngol Head Neck Surg. 2005 Apr; 132 (4): 581-3.

#### Rezumat

Au fost tratați 1425 de bolnavi cu cancer laringian, stadiul I, IIa, IIb, IIIa, IIb, IVa. A fost efectuat tratament radioterapeutic, crioterapeutic, lazeroterapie și combinat, în diferite variante de asociere a radioterapiei, intervenției chirurgicale și hipertermiei. Hipertermia electromagnetică locală cu frecvență înaltă provoacă reacții degenerative – patomorfoză de gradul II, în 72 % cazuri. Duce la scăderea incidenței recidivelor și metastazelor, favorizează durata supraviețuirii bolnavilor la 3-5 ani, constituind 72,2% și 69%, respectiv. Evidarea ganglionară cervicală profilactică este o metodă sigură de profilaxie a metastazelor regionale nedepistate clinic.

#### Summary

In the last 30 years 1425 patients with larynx cancer in I, IIa, IIb, IIIa, IIb and IVa stages were treated. Combined methods of tumor therapy were performed. The treatment included radiotherapy, hyperthermia and surgery associated in different variants. The local electromagnetic hyperthermia of high frequency produced degenerative reactions – pathomorphosis of II stage – in 72%. It also reduced the incidence of recurrences and metastasis thus increasing the survival of the patients: 3-years survival in 72,2% and 5-years survival in 69%.

## ELABORAREA ALGORITMULUI DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT CHIRURGICAL AL ADENOMULUI ȘI CANCERULUI INCIPIENT AL GLANDEI TIROIDE

*Andrei Țîbîrnă*, dr. în medicină, asist. univ. USMF „Nicolae Testemițanu”  
IMSP Institutul Oncologic, Chișinău

**Actualitatea problemei.** În ultimul timp se observă o tendință de creștere a morbidității prin patologii nodulare și cancer al glandei tiroide. Aceasta se explică prin mai multe cauze, cele mai principale fiind: creșterea contingentului de persoane în vârstă, ameliorarea diagnosticului precoce și poluarea mediului ambiant. În mod deosebit menționăm creșterea fondului radioactiv în apă, aer, sol, în rezultatul activității umane. Patologia glandei tiroide este una dintre cele mai frecvente maladii ale glandelor endocrine, devenind o problemă serioasă în lumea întreagă [17, 14, 10, 7].

Rata morbidității prin cancer tiroidian variază în lume de la 1,2‰ la 5,0‰ la femei și de la 0,6‰ la 1,6‰ la bărbați. O morbiditate foarte înaltă se înregistrează în Singapore, Israel, Canada, Suedia. Astfel, în SUA, morbiditatea prin cancer tiroidian constituie 3,7‰ la femei și 1,2‰ la bărbați, în Danemarca 3,7‰

și 2,5‰<sup>000</sup>, respectiv. Cea mai înaltă morbiditate pe glob a fost înregistrată în Islanda și insulele Hawaii, unde indicii constituie 18,2‰<sup>000</sup> la femei și 6,3‰<sup>000</sup> la bărbați [2].

În Rusia morbiditatea în anul 1998 a constituit 5,3‰<sup>000</sup> la femei, și 1,24‰<sup>000</sup> la bărbați, în 2001, acest indice constituia deja 6,8‰<sup>000</sup> și, respectiv, 1,4‰<sup>000</sup>. În toate țările, cancerul de tiroidă este mai frecvent la femei, raportul „femei/bărbați” fiind variabil: 2:1 în Spania [3]; 2,5:1 în SUA [6]; 3:1 în Marea Britanie [13]; în Italia 8:1 [9].

În Republica Moldova, în 1985, anul precedent accidentului Cernobîl, raportul „bărbați/femei” vizând cancerul tiroidian a constituit 3:1 [5], deci s-a deosebit mult de actualul raport 8:1.

S-au stabilit, în fond, cauzele și condițiile apariției cancerului tiroidian, dar evoluția de ultima oră a evenimentelor aduce noi incertitudini în această problemă. Astfel, dacă până nu demult morbiditatea prin patologii nodulare tiroidiene varia de la 1,2‰<sup>000</sup> - 5,8‰<sup>000</sup> la femei și 0,6‰<sup>000</sup> - 3,8‰<sup>000</sup> la bărbați, la ziua de azi, conform datelor statistice, indicele morbidității a atins cotele de 11,5‰<sup>000</sup> - 15,7‰<sup>000</sup> la femei, și de 5,2‰<sup>000</sup> - 6,3‰<sup>000</sup> la bărbați [15, 6, 1]. În R. Moldova acești indici au constituit recent 2,7‰<sup>000</sup> pentru bărbați și 6,7‰<sup>000</sup> pentru femei [1, 8].

Deși cancerul tiroidian prezintă, de regulă, o maladie tumorală vizibilă și accesibilă examinării, în marea majoritate a cazurilor diagnosticul este tardiv (st. I-II – 61,5%, st. III – 37,5%, st. IV – 1,2%). Dificultatea diagnosticului se explică prin faptul, că în cele mai multe cazuri, cancerul tiroidian se dezvoltă pe fondul patologiilor nodular-difuze tiroidiene, care au o evoluție lentă. Pentru a prinde momentul de malignizare a patologiilor benigne este necesară o monitorizare strictă a pacienților cu formațiuni nodulare și elaborarea unui algoritm de diagnostic.

Se observă existența unei corelații între cancerul tiroidian și gușa nodulară endemică. Astfel, în Kazahstan s-a constatat o morbiditate prin cancer tiroidian de 10-15 ori mai mare în ariile endemice [18], în România au fost înregistrate cancere tiroidiene în 75% de adenoame tiroidiene [12]. Alți autori [17] sunt de părere, că un cancer tiroidian nu se dezvoltă pe fondul adenomului tiroidian, ci inițial poartă caracter tumoral malign și se dezvoltă paralel cu un adenom tiroidian.

D.G. Zaridze și coautorii, în baza unor investigații clinice și microscopice, au demonstrat apariția cancerului tiroidian pe un fond pretumoral, cum ar fi adenomul tiroidian, procesele inflamatorii nespecifice (strumite) [16].

Însă, A.I. Paces și colaboratorii sunt de părerea că un cancer tiroidian nu se dezvoltă ulterior dintr-un adenom tiroidian, ci inițial poartă caracteristici de cancer [17]. Cancerul tiroidian papilar are o evoluție lentă de 5-10 ani, de aceea nodulul existent, probabil, conține celule canceroase de la începutul evoluției sale. În unele cazuri, în glanda tiroidă pot să decurgă paralel și concomitent atât procese canceroase, cât și adenomatoase.

Această divergență de opinii în ce privește fundalul pentru dezvoltarea cancerului tiroidian ne-a determinat să inițiem un studiu clinico-morfologic și epidemiologic pentru a stabili, dacă adenomul tiroidian poate fi considerat ca stare precursoră cancerului.

Referitor la tratamentul patologiilor nodulare tiroidiene, inclusiv al cancerului tiroidian, este unanim recunoscut rolul tratamentului chirurgical. Sunt contradictorii doar opiniile în ce privește volumul intervențiilor chirurgicale. O parte de cercetători se exprimă pentru tactici organomenajante, bazate pe numărul relativ mic de recidive locale și incidența relativ joasă a metastazării regionale. Alții pledează pentru operații radicale, cum ar fi tiroidectomia, motivând prin frecvența multifocalității cancerului tiroidian primar cu agresivitate locală accentuată [15]. Reieșind din aceasta, sunt necesare noi abordări în tratamentul chirurgical al cancerului de tiroidă.

**Caracteristica generală a observărilor clinice încadrate în studiu.** Studiul a fost efectuat în baza laboratorului științific „Tumori cap și gât și microchirurgie” al Institutului Oncologic din R. Moldova, în perioada anilor 1995-2008. Pe parcursul acestor ani, în Cancer-Registrul Național au fost puși la evidență 2411 pacienți primari, cu diagnosticul de cancer tiroidian, verificat morfologic. Paralel au fost efectuate cercetări asupra 2543 de pacienți cu patologii nodulare benigne ale glandei.

În lotul de studiu au fost incluși 534 de pacienți cu diagnosticul de cancer tiroidian tratați în Institutul Oncologic în perioada anilor 1995-2008, dintre care 362 (67,8%) de cazuri de carcinom folicular pe fond de adenom și 110 (20,6%) cazuri de carcinoame foliculare pe fond de strumă Hashimoto.

Lotul de studiu a fost constituit din 500 de femei și 34 de bărbați, vârsta medie la femei a fost de 38,3±13 ani, la bărbați – 43,3±10,9 ani. Paralel a fost supus studiului un grup selectiv de pacienți (202 femei și 4 bărbați) cu adenom tiroidian.

În rezultatul cercetărilor s-a constatat, că rata morbidității prin patologii nodulare benigne a crescut de la 2,5% în 1995 până la 9,1% în 2006 și 13,6% – în 2008. Incidența cancerului tiroidian pe fond de adenom și struma Hashimoto a crescut de la 1,8%, în 1995, la 9,3%, în 2006, și 25,7%, în 2008. Cercetările au scos în evidență o prevalență semnificativă a morbidității prin cancer tiroidian la femei, care în lotul nostru de studiu au constituit 93,6% (500), pe când la bărbați rata îmbolnăvirilor prin cancer a constituit doar 6,4% (34), raportul fiind de 14:1.

În scopul examinării optimale a particularităților clinico-morfologice ale patologiilor nodulare tiroidiene, lotul de studiu a fost divizat în 3 grupuri clinice:

I grup – 85 (15,9%) de pacienți cu patologii nodulare tiroidiene cu evoluție lentă (5-10 ani), tratament conservativ fără efect;

II grup – 196 (36,7%) de pacienți cu patologii nodular-difuze cu accelerarea creșterii tumorii în ultima perioadă;

III grup – 253 (47,3%) de pacienți cu formațiuni nodular-difuze cu evoluție mai puțin de 3 ani, cu apariția tuberozității și durității.

În lotul de studiu (534 de pacienți) s-au înregistrat următoarele forme morfologice de cancer tiroidian: carcinom folicular pe fond de adenom – 362 (67,8%) de cazuri; carcinom folicular pe fond de struma Hashimoto – 110 (20,6%) cazuri; carcinom papilar pe fond de adenom – 49 (9,1%) cazuri; carcinom papilar pe fond de strumă Hashimoto – 13 (2,4%) cazuri.

În studiul imunohistochimic au fost utilizați anticorpii monoclonali la peroxidaza tiroidiană (clona MoAb47, Daco); CD34 (Clona QBEnd10, Daco), citokeratina (clona MNF116, Daco); vimentina (clona V9, NeoMarkers, CA, USA), de asemenea, anticorpii policlonali la tireoglobulină și cromogranină A (Daco). Prin metoda electrono-microscopică au fost cercetate 15 formațiuni nodulare tiroidiene: 3 adenoame și 12 carcinoame.

Divizarea clinică în grupuri a pacienților cu cancer pe fond de adenom a corespuns stadiilor pT1, pT2 și pT3 a tumorii primare (conform ediției a V-a a clasificării TNM a UICC, 1997). Astfel, 368 (68,9%) de pacienți au fost diagnosticați la stadiul pT1, 121 (22,6%) – la st. pT2 și 47 (8,8%) pacienți – la st. pT3 de cancer tiroidian.

La femei s-a observat o prevalență semnificativă a carcinomului folicular, raportul carcinom folicular – carcinom papilar constituind 451:49, la bărbați, raportul respectiv a fost de 21:13.

**Tratamentul chirurgical aplicat.** Toți cei 534 de bolnavi din lotul de studiu au fost supuși tratamentului chirurgical. Volumul intervenției a fost dictat de localizarea tumorii primare și de gradul de răspândire a acesteia în glanda tiroidă.

*Tabelul 1*

**Tipurile de intervenții chirurgicale aplicate bolnavilor din lotul de studiu**

Volumul intervențiilor	Intervenții primare		Intervenții repetate		Total
	Nr abs.	%	Nr abs.	%	
Rezecția glandei tiroide (lobul afectat)	102	19,1	-		102
Rezecția glandei tiroide (lob+istm)	264	49,4	-		264
Rezecția subtotală a glandei tiroide	91	17,4	1		92
Rezecția maximal subtotală	60	11,2	1		61
Tiroidectomie	17	3,2	1		18
<b>Total</b>	<b>534</b>		<b>3</b>		<b>537</b>

Cea mai frecvent utilizată s-a dovedit a fi rezecția lobului și a istmului (264 – 49,4%), iar cea mai rar utilizată a fost tiroidectomia (17 – 3,2%) (tabelul 1).

Deși cu câțiva ani în urmă tiroidectomia se aplica pe larg, am dat prioritate operațiilor organomenajante, care permit păstrarea funcției organului.

Durata medie a spitalizării a pacienților cu astfel de operații a fost de 8,5 zile/pat.

**Examenul clinic al pacienților cu formațiuni nodular-difuze ale glandei tiroide.** Având în vedere că glanda tiroidă este un organ accesibil, examenul clinic a avut o importanță majoră în diagnosticul patologiilor tiroidiene. Odată cu examinarea glandei, s-a determinat starea ganglionilor limfatici regionali. Prin palpare s-au apreciat dimensiunile glandei tiroide, duritatea ei, relieful și mobilitatea în timpul actului de deglutiție.

#### **ELABORAREA ALGORITMULUI DE DIAGNOSTIC AL ADENOMULUI ȘI CANCERULUI GLANDEI TIROIDE**

##### **Manifestările clinice ale adenomului și cancerului tiroidian**

Lotul de studiu a fost divizat în 3 grupuri clinice:

I – 85 (15,9%) de pacienți cu formațiuni nodulare tiroidiene cu evoluție lentă (5–10 ani), cu tratament conservativ fără efect;

II – 196 (36,7%) de pacienți cu formațiuni tiroidiene nodular-difuze, cu accelerarea creșterii tumorii în ultima perioadă;

III – 253 (47,3%) de pacienți cu formațiuni tiroidiene nodular–difuze, cu evoluție mai puțin de 3 ani, cu apariția indurației și tuberozității tumorii.

530 de pacienți din lotul de studiu au fost internați în clinica Institutului Oncologic din R. Moldova în

baza acuzelor, ce țin de patologia nodulară, și doar 4 pacienți au fost trimiși pentru consult după un examen ultrasonografic profilactic.

Cercetările au arătat că pacienții din grupul I au prezentat mai mult acuze de iritabilitate (44,7%), tulburări de somn (38,8%), scăderea capacității de muncă (44,7%).

Pacienții din grupul II au prezentat mai frecvent acuze de tahicardie (31,6%), iritabilitate accentuată (29,5%), astenie progresantă (24,4%) și tulburări de somn (23,9%).

În grupul III din simptome generale cele mai frecvente au fost: scăderea capacității de muncă (30,7%) și cardialgii (22,2%).

Din simptome locale cea mai răspândită a fost prezența formațiunii nodulare (100%), apoi senzația de discomfort și presiune în regiunea glandei (10,6% în I grup; 26% – în grupul II și 49,1% – în grupul III). Alt simptom grav și semnificativ ca disfonia s-a întâlnit în 55,9% cazuri în grupul III. În mod aparte menționăm, că simptomele locale grave vorbesc despre o posibilă malignizare a formațiunii nodulare difuze existente și la apariția lor pacienții trebuie examinați minuțios în instituția oncologică specializată.

Dintre metodele clinice de diagnostic menționăm palparea glandei tiroide, care ne dă informații despre consistența și relieful glandei tiroide. Apariția durtății și tuberozității formațiunii tiroidiene trebuie să ne atenționeze în privința malignizării. Astfel, conform datelor noastre, în I grup nu a fost înregistrat nici un caz de apariție a durtății și tuberozității, pe când în grupul III aceste simptome s-au înregistrat în 233 (92%) de cazuri. În lotul nostru de studiu cel mai frecvent a fost afectat lobul drept în grupurile I și II, iar în grupul III au fost afectați mai frecvent ambii lobi (210 (83%) de pacienți).

**Rolul ultrasonografiei în diagnosticul formațiunilor nodulare ale glandei tiroide.** Din lotul nostru de studiu noi am examinat prin metoda ultrasonografică 348 (65,1%) de pacienți, dintre care 43 (50,6%) în I grup, 121 (61,7%), din grupul II și 184 (72,7%), din grupul III.

Un mare avantaj al metodei ultrasonografice este faptul, că, pe lângă posibilitatea de a determina existența unei formațiuni nodulare, a dimensiunilor ei, se mai poate diagnostica și malignizarea acesteia după câteva semne caracteristice (figurile 1–6).

Tabelul 2

**Semnele ecografice analizate în cadrul examinării bolnavilor cu patologii nodulare ale glandei tiroide**

Semnul ecografic	Prezența nodulului		Contur neregulat al nodulului		Densitatea diferită de țesutul adiacent		Prezența zonei de ecogenitate diferită		Forma asimetrică a GT		Deformarea capsulei GT		Prezența calcinatelor	
	Nr. abs.	%	Nr. abs.	%	Nr. abs.	%	Nr. abs.	%	Nr. abs.	%	Nr. abs.	%	Nr. abs.	%
Grupul I	43	100,0	3	6,9	31	72,0	25	58,1	7	16,2	1	4,3	-	-
Grupul II	121	100,0	65	53,7	119	98,3	93	76,8	35	28,9	19	15,7	3	2,4
Grupul III	184	100,0	172	93,4	180	97,8	179	97,3	163	88,6	89	48,3	57	30,9

În baza studiului noi am elaborat criteriile specifice ecografice pentru depistarea formațiunilor nodulare tiroidiene la început de malignizare. Dintre aceste cele mai semnificative sunt: conturul iregulat al nodulului, deformarea capsulei nodulului și prezența calcinatelor (tabelul 2).



Figura 1. Pacient din grupul I – Imagine USG a unei formațiuni nodulare ovoide, bine delimitate, de 14,3 x 10,0 mm, cu densitate diferită de țesutul tiroidian

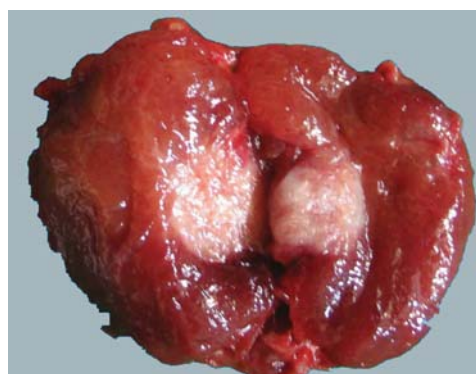
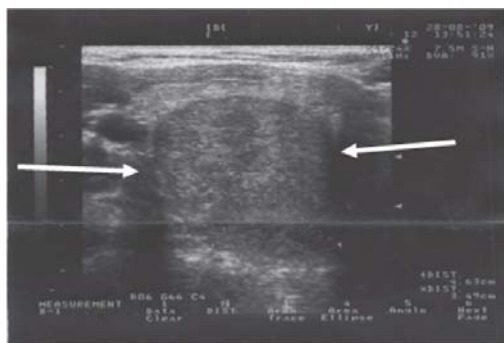
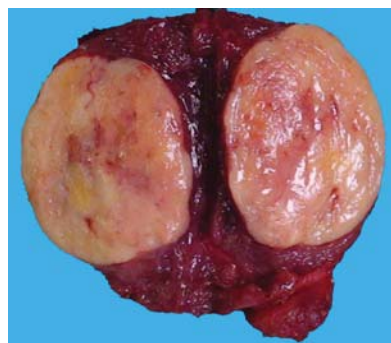


Figura 2. Materialul postoperator – lobul drept al glandei tiroide în secțiune, cu prezența nodulului tumoral de 1,5 x 1,2 cm, culoare albicioasă, delimitată de țesutul tiroidian adiacent





*Figura 3. Pacient din grupul II – Imagine USG a formațiunii tumorale masive, bine delimitate, de 4,6 x 3,5 cm, cu deformarea capsulei GT, densitate diferită, forma asimetrică a glandei tiroide*



*Figura 4. Materialul postoperator – lobul drept și istmul glandei tiroide în secțiune cu prezența tumorii de 4,5 x 3,6 cm, culoare alb-ros, delimitată de țesutul tiroidian adiacent*



*Figura 5. Pacient din grupul III – Imagine USG a unei formațiuni tumorale masive de 33 x 27 mm, cu contur neregulat, deformarea și invazia capsulei GT, prezența zonei de ecogenitate diferită pe perimetru, forma asimetrică a glandei tiroide*

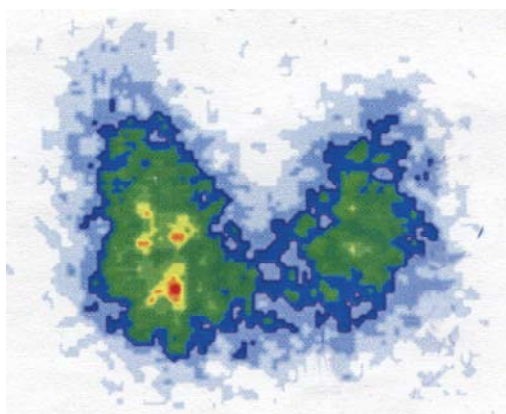


*Figura 6. Materialul postoperator – tumor de 3,7 x 3,5 cm, culoare alb-surie, afectează practic tot lobul și istmul glandei tiroide, forma și suprafața neregulate, cu prezența de calcinate, infiltrarea capsulei tiroidei*

Așadar, dacă în grupul I contur iregular a fost depistat doar în 3 (6,9%) cazuri, în grupul II – în 65 (53,7%) de cazuri, apoi în grupul III – în 172 (93,4%) de cazuri, deformarea capsulei s-a întâlnit în 1 (4,3%) caz în grupul I, 19 (15,3%) cazuri, în grupul II, și în 89 (48,3%) de cazuri, în grupul III. Calcinatele au fost prezente în grupul II în 3 (2,4%) cazuri, în grupul III, în 57 (30,9%) de cazuri, pe când în I grup calcinatele nu s-au depistat în nici un caz.

**Rolul scintigrafiei în diagnosticul patologiilor nodulare ale GT.** Metoda scintigrafiei, bazată pe capacitatea glandei tiroide de a absorbi radioizotopii de  $I^{131}$ ,  $P^{32}$  și  $Tc^{99m}$ , se folosește destul de larg în diagnosticul patologiilor glandei tiroide. Principiul constă în diferența de absorbție, când țesutul afectat absoarbe radioizotopii mai puțin sau deloc, astfel înregistrându-se zone „reci” și „calde”.

Metoda nu este absolut specifică pentru tumori maligne, pentru că același tip de absorbție se poate întâlni și în tumori tiroidiene benigne. În rezultatul cercetării s-a constatat că nodulii „reci” mai frecvent manifestă semne de malignizare (figura 7).



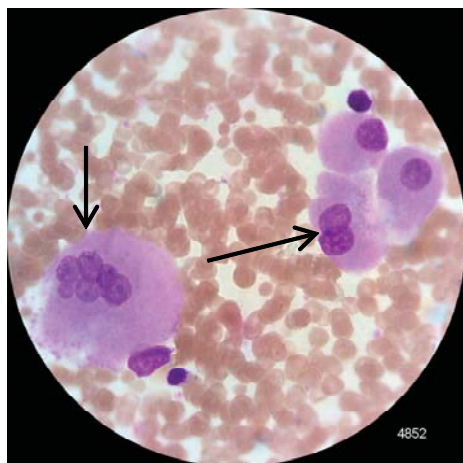
*Figura 7. Scintigrafia–12.08.2009. Imaginea glandei tiroide contrastează clar, forma obișnuită, aranjată tipic, de dimensiuni normale, cu asimetrie pe stânga. Acumularea preparatului radiofarmaceutic redusă în ambii lobi, mai accentuat în lobul stâng, cu multiple zone de hipofixare–zone „reci”, repartizare neomogenă*

### **Rolul tomografiei computerizate în diagnosticul formațiunilor nodular difuze ale glandei tiroide.**

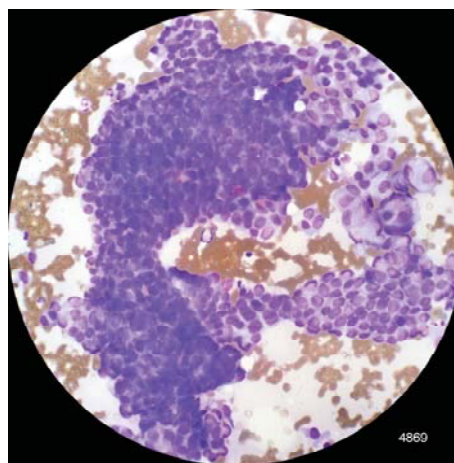
În patologiile glandei tiroide tomografia computerizată nu și-a găsit o aplicare largă. În studiul nostru, noi am recurs la această metodă de investigație numai în 27 de cazuri, când am avut nevoie de o informație mai amplă și mai exactă în ce privește integritatea capsulei nodulului tumoral.

Din 253 de pacienți ai grupului III, 89 au fost depistați ultrasonografic cu deformarea capsulei nodulare, iar 27 dintre acești 89 de pacienți au fost supuși tomografiei computerizate. În toate 27 de cazuri s-au depistat semne de malignizare ca penetrarea capsulei, iar în 18 dintre acestea, 27 de cazuri au fost găsite calcinate.

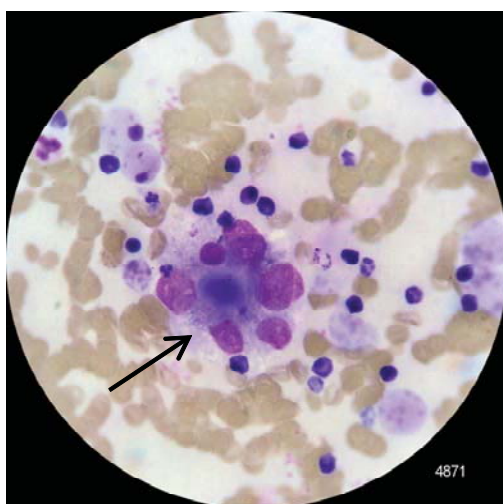
**Examenul citologic și rolul lui în diagnosticul formațiunilor nodulare ale glandei tiroide.** Noi am utilizat metoda citologică prin biopsie punctată cu ac subțire sub control ultrasonografic la 243 de pacienți din grupul I, 75 – din grupul II și 153 de pacienți din grupul III. Rata de confirmare preoperatorie a diagnosticului citologic (figurile 8–10) de cancer a constituit de la 45,7% până la 78,6%, în funcție de dimensiunile și forma morfologică a tumorii.



*Figura 8.* Citogramă (amplificarea x100). Adenom din celule Hurtle. Celule gigante monotipe cu citoplasmă oxifilă excesivă, ce conține o granulare fină azurie. Cromatina nucleelor microgranulară. În nucleee câte 1-2 nucleoli centripeți. Coraportul nucleu/citoplasmă relativ diminuat. Celule binucleare și polinucleare (→)



*Figura 9.* Citograma reprezintă un carcinom papilar (amplificarea x 40). Se apreciază o structură masivă papiliformă din celule tumorale cu aglomerare de nucleee, cu contur de aranjament. Nucleee caracteristice anizocrome cu romatină în formă de „lentile de ceasornic”

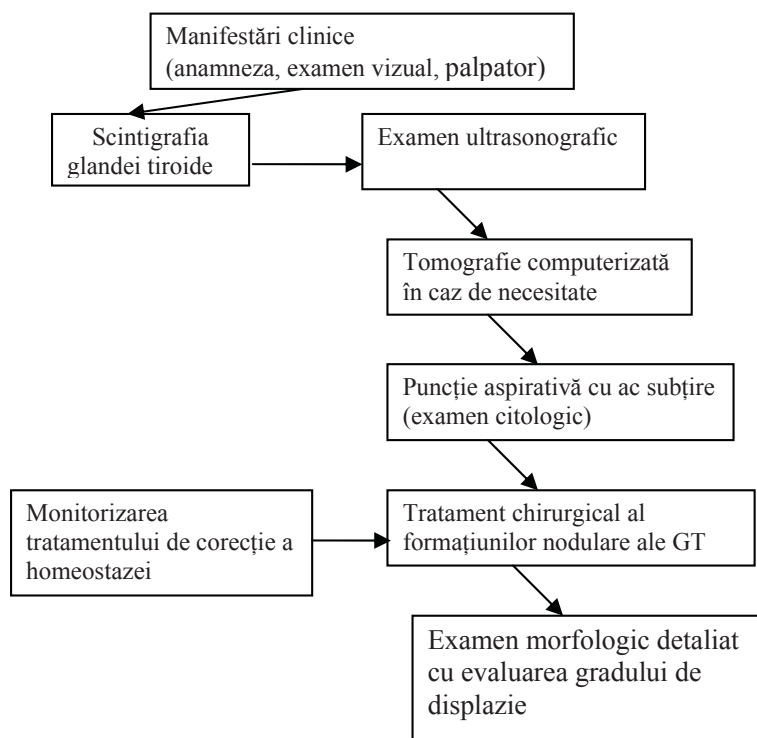


*Figura 10.* Citogramă (amplificare x 100). Carcinom folicular. Microfolicul atipic cu coloid albastru-dens în lumen (→). Celule monomorfe medii de formă sferică. Nucleeele cu contur șters, cu cromatina de structură neuniformă macrogranulară, conținând nucleoli polimorfi. Conturul citoplasmei neclar. Multipli limfo-ciți în câmpul de vedere (→)

În clinica noastră a fost elaborat un algoritm de examinare complexă (figura 11) a pacienților cu patologii nodular-difuze ale glandei tiroide, care asigură un diagnostic diferențial exact, permite depistarea precoce a malignizării patologiilor benigne.

În baza rezultatelor cercetărilor efectuate în lotul de studiu constituit din 534 de pacienți cu patologii nodular-difuze tiroidiene, noi am constatat că cele mai informative și sensibile metode de diagnostic sunt: examenul clinic (anamneza, palparea), examenul ecografic și examenul citologic al punctatului obținut prin biopsie aspirativă ecoghidată. Cel mai înalt grad de veridicitate diagnostică o are examenul morfologic, care se efectuează după intervențiile chirurgicale organomenajante în volum adecvat pentru fiecare grup.

Aplicarea algoritmului propus de noi permite majorarea ratei diagnosticului preoperator de la 20,7% la 67,5%, penru că fiecare metodă aparține își are limitele ei de veridicitate (schema 1).



Schema 1

## TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL PACIENȚILOR CU PATOLOGII NODULARE ȘI CARCINOM TIROIDIAN

**Intervențiile chirurgicale aplicate în tratamentul pacienților din lotul de studiu.** Toți pacienții din lotul nostru de studiu (534) au fost supuși intervențiilor chirurgicale în laboratorul științific „Tumori cap și gât și microchirurgie” a Institutului Oncologic, conform indicațiilor.

La ora actuală, în tratamentul chirurgical al cancerului incipient pe fond de adenom și strumă Hashimoto se utilizează 5 tipuri de operații: rezecția lobului afectat, rezecția lobului afectat și a istmului, rezecția subtotală, rezecția maximal subtotală și tiroidectomia.

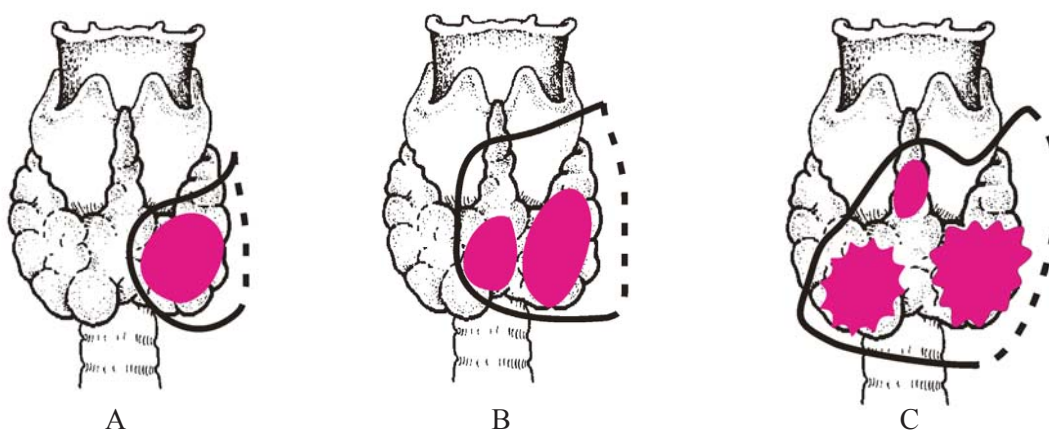


Figura 12. Reprezentarea schematică a tipurilor de intervenție chirurgicală preferate în tratamentul chirurgical al bolnavilor din lotul de studiu. A. – rezecția lobului glandei tiroide cu (sau fără) rezecția istmului. B. – rezecția subtotală a glandei tiroide. C. – rezecția maximal subtotală a glandei tiroide

Noi am ales o tactică mai conservativă și am recurs la operații organomenajante, cu păstrarea maximal posibilă a țesutului tiroidian sănătos, a glandelor paratiroidiene și a n. recurent (figura 12).

Aceste intervenții chirurgicale organomenajante au fost elaborate strict individual pentru fiecare grup clinic aparte (tabelul 3).



În studiul nostru volumul rezecției de glandă nu a fost dictat de forma morfologică a tumorii, a prezenței sau lipsei metastazelor, ci doar de gradul de răspândire locală a tumorii.

Astfel, au fost efectuate în total 534 de operații, dintre care 102 operații de rezecție a lobului afectat; 245 – rezecție subtotală a lobului afectat și a istmului; 85 de rezecții subtotale a glandei tiroide; 60 – rezecție maximal subtotală și 17 tiroidectomii. Operațiile radicale de tiroidectomie au fost efectuate în cazurile de recidive și de afectare totală a glandei tiroide de către cancer.

Tabelul 3

**Tipurile intervențiilor chirurgicale aplicate în tratamentul pacienților din lotul de studiu**

Nr. d/o	Volumul intervențiilor	Grupul I		Grupul II		Grupul III		Total
		Nr. abs.	%	Nr. abs.	%	Nr. abs.	%	
1	Rezecția lobului afectat	85	100	17	8,7	-	-	102
2	Rezecția lobului și istmului	-	-	179	91,3	91	35,9	270
3	Rezecția subtotală	-	-	-	-	85	33,6	85
4	Rezecția maximal subtotală	-	-	-	-	60	23,7	60
5	Tiroidectomie	-	-	-	-	17	6,8	17
Total		85		196		253		534

În toate tipurile de operații noi am respectat tactica de vizualizare și păstrare a glandelor paratiroidiene și a nn. recurenți.

În clinica noastră a fost perfecționat accesul minimal traumatizant către glanda tiroidă prin disecția longitudinală a fasciei cervicale proprii și a mușchiului sternohioidian cu mobilizarea lor laterală (fără rezecție transversală), cu respectarea consecutivității etapelor disecției limfatice cervico-laterale pe varianta tiroidiană [14].

Deși operațiile au fost, în majoritate organomenajante (517), ele s-au efectuat strict conform principiilor oncologice de bază: radicalitate și ablative.

**Descrierea operației „rezecția glandei tiroide”.** Operația se face cu anestezie generală. Incizia cutanată de 5-7 cm de tip Kocher cu modificare, elaborată în clinica noastră: se secționează fascia cervicală superioară până la linia albă, vizualizându-se istmul tiroidian. Instrumental se depărtează mușchii sterno-hioidian și sterno-tiroidian, sub care se vizualizează polul superior al lobului afectat. Lobul afectat se trage medial, astfel vizualizându-se nervul recurent pe tot parcursul lui. Apoi se mobilizează și se rezectează polul inferior al lobului afectat. Plaga se suturează ermetic în straturi și se drenează cu dren pasiv.

În grupul II (196 de pacienți) cu accelerarea creșterii formațiunii nodulare în ultima perioadă au fost supuși operației organomenajante – rezecția glandei tiroide (rezecția lobului afectat și a istmului tiroidian). Etapele operației sunt identice cu ale celei descrise anterior până la rezecția lobului afectat cu istmul. În 25 de cazuri, când procesul tumoral a fost răspândit până în imediata apropiere de glandele paratiroidiene fără a le afecta, noi am efectuat implantarea acestor glande pe picioruș vascular în mușchiul sternocleidomastoidian (figurile 13 și 14), astfel păstrându-se funcția lor.

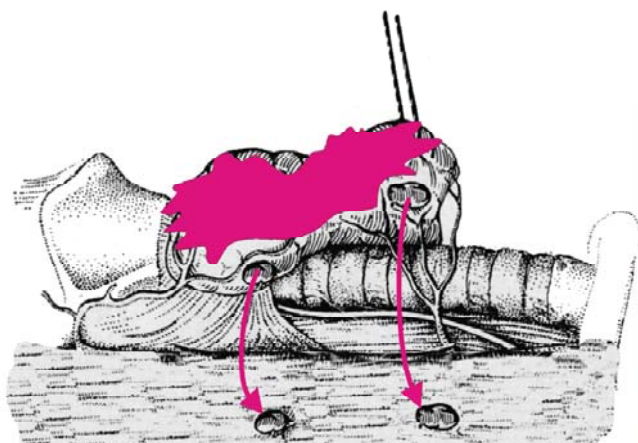


Figura 13. Reprezentarea schematică a transplantării glandelor paratiroidiene în mușchiul sternocleidomastoid

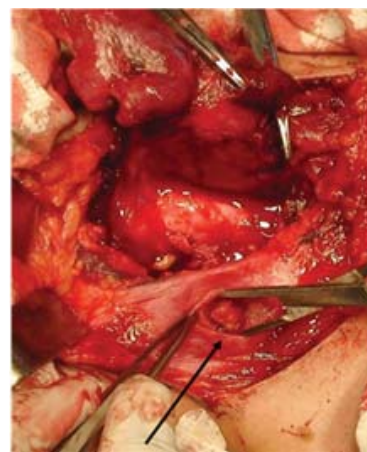


Figura 14. Secvență intraoperatorie. Transplantarea glandei paratiroidiene (marcat) în mușchiul sternocleidomastoid.



În grupul III, constituit din 253 de pacienți cu formațiuni nodular-difuze cu evoluție mai puțin de 3 ani, cu apariția tuberozității și durității, au fost efectuate mai multe tipuri de operații, conform indicațiilor concrete: 1. Rezecția lobului afectat și a istmului (91 de pacienți – 17,4%); 2. Rezecția subtotală – rezecția lobului afectat, a istmului și parțial a lobului neafectat (85 de pacienți – 15,9%); 3. Rezecția maximal subtotală – rezecția lobului afectat, a istmului și a lobului contralateral (60 de pacienți – 11,4%), se lasă țesut glandular sănătos în locul penetrării n. recurent în laringe; 4. Tiroidectomie (17 pacienți – 3,8%).

Concomitent cu principalele 3 tipuri de intervenție la bolnavii din lotul de studiu au fost efectuate și 17 intervenții chirurgicale de tiroidectomie (aplicate preponderent în cazurile de recidivă a procesului și afectare totală a glandei tiroide). Astfel, repartizarea numerică a intervențiilor efectuate a fost următoarea: rezecția lobului afectat – 102 operații; rezecția lobului afectat și a istmului – 245 de operații; rezecția subtotală a glandei tiroide – 91 de operații; rezecția maximal subtotală – 60 de operații; tiroidectomii – 17 operații (figura 15).

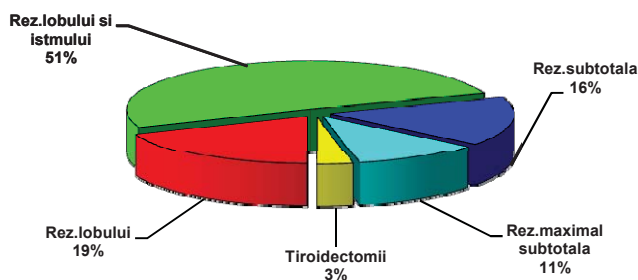


Figura 15. Tratamentul chirurgical aplicat bolnavilor din lotul de studiu

**Descrierea operației de rezecție maximal subtotală a glandei tiroide.** Operația se efectuează sub anestezie generală. Incizie cutanată de tip Kocher, cu modificarea elaborată în clinica noastră. Instrumental se depărtează mușchii sterno-hioidian și sterno-tiroidian. Operația propriu-zisă începe din partea, unde, conform spuselor bolnavului, au apărut primele simptome ale afecțiunii. Se vizualizează polul superior, se aplică ligatură pe fasciculul tiroidian superior, în regiunea polului inferior se vizualizează și se păstrează n. recurent, iar în locul penetrării lui în laringe se lasă țesut glandular sănătos. În regiunea polului inferior se separă și se ligaturează fasciculul vascular inferior. Dacă glandele paratiroidiene nu sunt afectate, ele se separă și se implantează în țesutul adipos dintre trahee și esofag, păstrându-se astfel funcția lor.

Se mobilizează lobul afectat și istmul, apoi se repetă aceleași procedee pe partea contralaterală, dacă procesul tumoral s-a răspândit până în imediata apropiere de glandele paratiroidiene, ele se implantează pe picioruș vascular în mușchiul sternocleidomastoidian. Astfel, această metodă de implantare a glandelor paratiroidiene în mușchiul sternocleidomastoidian s-a aplicat la 25 de pacienți (Nr. hotărârii 13/2009).

**Complicațiile.** Complicațiile, înregistrare în tratamentul chirurgical al pacienților cu patologie nodulară tiroidiană, au fost divizate în 2 grupuri: 1) pacienții cu complicații intraoperatorii; 2) pacienții cu complicații din perioada postoperatorie precoce.

Dintre complicațiile intraoperatorii au fost înregistrate 5 cazuri de hemoragii (0,9%), dintre care 3 – din bontul fasciculului din cauza alunecării ligaturii și 2 hemoragii din vena jugulară internă. În ambele cazuri hemoragia a fost oprită prin suturarea peretelui vascular lezat. Complicațiile acestea s-au datorat accesului insuficient la câmpul operator din considerente cosmetice.

În perioada postoperatorie precoce în 2 cazuri (0,3%) s-au dezvoltat hematoame în țesuturile moi cervicale. În ambele cazuri hematoamele au fost înlăturate operator.

În 3 cazuri (0,5%) au fost înregistrate pareze tranzitorii ale nervilor recurenți cu disfonie, iar în 5 (0,9%) cazuri s-a instalat hipofuncția paratiroidiană de grad mediu la pacienții supuși rezecției subtotale și într-un caz de tiroidectomie.

Recidive locale au fost înregistrate în 3 (0,5%) cazuri la pacienții din grupul III, pentru care ei au fost supuși ulterior tiroidectomiei.

**Analiza rezultatelor tardive în tratamentul chirurgical al cancerului pe fond de patologie nodulară tiroidiană.** În lotul nostru de studiu (534 de pacienți) nu a fost înregistrat nici un caz de deces, cauzat de cancerul tiroidian. 47 (8,8%) de pacienți nu au putut fi monitorizați din diverse motive.

Rata de supraviețuire am calculat-o după metoda Kaplan-Meier pentru fiecare moment (t) în care a fost înregistrat un nou caz de deces după formula  $\hat{S}(t) = \prod (1 - d^i/n^i)$ , unde  $\hat{S}(t)$  este indicele supraviețuirii pentru momentul (t),  $\prod$  – simbolul înmulțirii,  $d^i$  – numărul de persoane decedate la momentul (t),  $n^i$  – numărul de bolnavi supraviețuitori în momentul (t).

Eroarea standard a supraviețuirii s-a calculat după formula lui Grenvud:

$$S\hat{s}(t) = \hat{S}(t) \sqrt{\sum \frac{d^i}{n^i(n^i - d^i)}}$$

În urma calculelor, s-a ajuns la intervalul de credibilitate de 95%.

Supraviețuirea la 10 ani ajunge cu aproximație la 98%, rata fiind mai mare la femei și în categoria de vârstă sub 45 de ani.

Tabelul 4

**Rezultatele tardive în tratamentul bolnavilor cu cancer tiroidian pe fond de adenom și strumă în funcție de sex și vârstă**

Sex și vârstă	Rezultatele tratamentului														
	La 3 ani					La 5 ani					La 10 ani				
	Nr. bolnavi	Supraviețuit	Vindecați	%	± mt	Nr. bolnavi	Supraviețuit	Vindecați	%	± mt	Nr. bolnavi	Supraviețuit	Vindecați	%	± mt
Femei	358	358	355	99,1	98,61-100	288	288	277	96,1	93,89-100	135	135	125	92,5	85,04-100
Bărbați	24	24	23	95,6	80,5-100	19	19	18	94,7	85,61-100	9	9	8	88,9	82,9-100
<b>Total</b>	<b>382</b>	<b>382</b>	<b>378</b>	<b>98,95</b>	<b>97,11-100</b>	<b>307</b>	<b>307</b>	<b>295</b>	<b>96,09</b>	<b>93,14-100</b>	<b>144</b>	<b>144</b>	<b>133</b>	<b>92,36</b>	<b>84,18-100</b>
Până la 45 ani	233	233	232	99,57	98,96-100	187	187	183	97,8	95,33-100	88	88	84	95,5	89,41-100
După 45 ani	149	149	146	97,9	95,51-100	120	120	112	93,3	89,67-98,03	56	56	49	87,5	78,9-98,12
<b>Total</b>	<b>382</b>	<b>382</b>	<b>378</b>	<b>98,95</b>	<b>97,11-100</b>	<b>307</b>	<b>307</b>	<b>295</b>	<b>96,09</b>	<b>93,14-100</b>	<b>144</b>	<b>144</b>	<b>133</b>	<b>92,36</b>	<b>84,18-100</b>

Astfel, la femei supraviețuirea la 10 ani a constituit 92,5%, comparativ cu 88,9% la bărbați. Supraviețuirea până la 45 de ani a fost de 95,5%, după 46 de ani – 87,5%. Analiza rezultatelor tardive a demonstrat eficiența înaltă a tratamentului chirurgical aplicat, cazuri de deces pe motiv de boală în perioada de monitorizare postoperatorie nu s-au înregistrat. Pentru aprecierea eficienței tratamentului, s-a analizat rata supraviețuirii bolnavilor fără semne de boală (tabelul 4 și diagrama 1).

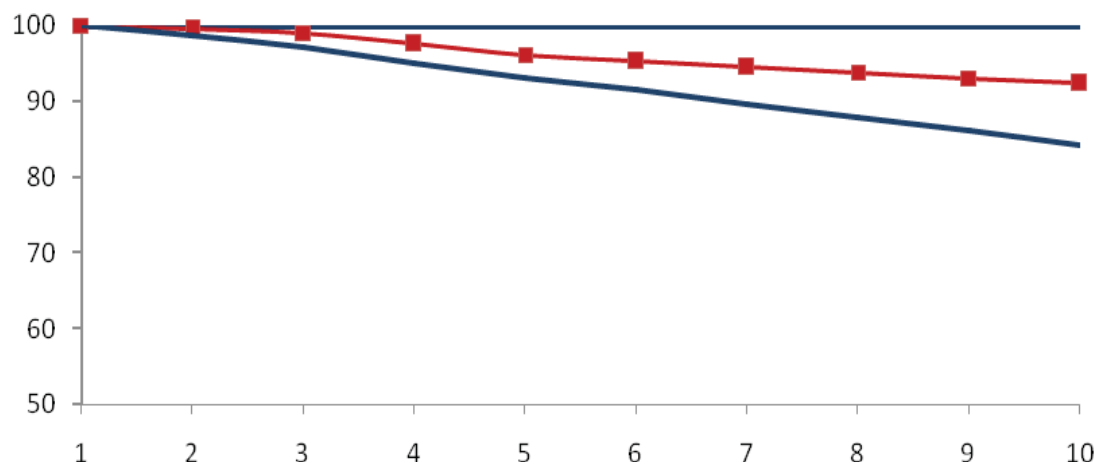


Diagrama 1. Reprezentarea grafică a supraviețuirii fără semne de boală a bolnavilor din lotul de studiu

Analizând tabelul precedent și datele diagramei, am ajuns la concluzia, că rata supraviețuirii fără semne de boală în lotul nostru a fost mai mare la femei, comparativ cu același indice la bărbați. În funcție de vârstă s-a observat o supraviețuire fără semne de boală, mai înaltă în categoria de vârstă pînă la 45 de ani. Astfel, supraviețuirea fără semne de boală la 10 ani la femei a constituit 92,52%, pe când la bărbați doar 88,9%. Până la 45 de ani supraviețuirea, fără semne de boală la 10 ani a constituit 92,0%, iar după 45 de ani – 83,1%

**Concluzii.** În Republica Moldova, cancerul tiroidian este în ultimii ani de 8 ori mai frecvent la femei decât la bărbați și se manifestă prin 4 forme histologice: carcinom folicular (73,7% cazuri); carcinom papilar (23,7% cazuri); carcinom medular (2,1% cazuri); carcinom nediferențiat (0,5% cazuri). Cancerul tiroidian se prezintă deseori ca angioinvasiv, în 21,2% cazuri, evoluția metastatică producându-se numai în 3,5% cazuri.

Adenoamele foliculare tiroidiene sunt de 13 ori mai frecvente la femei decât la bărbați, deseori se prezintă cu atipii tireocitare și cu arii de malignizare, pe fond de adenom dezvoltându-se 55,7% de cancere ale glandei tiroide. Cu o frecvență mult mai mică se atestă prezența cancerului tiroidian pe fond de strumă Hashimoto, în 8,7% cazuri, și incidental pe fond de alte patologii benigne.

Simptomele clinice, care permit a suspecta un cancer pe fondul formațiunii tiroidiene benigne, sunt: evoluția inițial lentă a formațiunii tumorale nodulare, creșterea bruscă în ultimele 6 luni, apariția indurației și a tuberozității suprafeței nodulare.

Algoritmul de diagnostic al formațiunilor nodulare tiroidiene, elaborat în urma cercetărilor realizate, are la bază examenul clinic, scintigrafic, ecografic și citologic prin puncție echoghidată. Mai informative s-au dovedit a fi ecografia și examenul citologic al punctatului colectat prin aspirație ghidată, care permite depistarea cancerului incipient pe fondul adenomului în 65,2% din cazuri.

În tratamentul chirurgical al pacienților cu patologie nodulară a glandei tiroide, cele mai adecvate și organomenajante s-au dovedit a fi operațiile extrafasciale:

- rezecția glandei tiroide (a unui lob și a istmului);
- rezecția subtotală a glandei tiroide;
- rezecția maximal-subtotală a glandei tiroide, cu implantarea glandelor paratiroidiene în mușchiul sternocleidomastoidian.

Aceste operații asigură ablația și radicalitatea, păstrând, totodată, funcția organului și garantând o calitate bună a vieții.

#### Referințe bibliografice

1. Anestiadi Zinaida, „Epidemiologia patologiei tiroidiene în Republica Moldova”, Materialele Conferinței Științifice dedicate jubileului de 90 ani de la fondarea Spitalului Clinic Republican, 26 decembrie, 2007. Arpa Medica, Ediție specială.
2. Barbaro D., Simiu U., Mencci G., Lapi P., Orsini P., Pasquini C., „Thyroid papillary cancers: microcarcinom and carcinoma, incidental cancers and non-incidental cancers – are they different disease. Clinical endocrinology”, 2005 -63, N5, p. 577-581.
3. Catanio Antonio, Sorrenti Salvatore, Berni Alberto, Stefano Matteo, Antoni Eurico, „Pronostic significance of the age factor in the thyroid cancer. Statistical analysis”, J. Surg. Oncol., 2004-88, Nr.4, p. 217-222.
4. Cernîi A., Țibîrnă A. Protocol for histopathological examination of surgical specimens from patients with thyroid nodules. In: Radioterapie & Oncologie Medicală Vol. XIV, nr.3, 2009, supliment, p. 29-30.
5. Clipca A., „Aspecte clinico-morfologice ale cancerului tiroidian „ocult” și incipient” Autoreferat disertație de doctor în medicină. Chișinău, 2008, 27 pag.
6. Davies L., Welech H., „Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002”. IAMA, 2006, May 10; 295/18, p.21-54.
7. Djatin P. Shah, Surgical treatment of locally extensiv thyroid cancer. В монографии „Рак щитовидной железы и эндокринологический зоб”; Екатеринбург, 2007, стр. 26..
8. Dubinin O., „Tratamentul chirurgical al maladiilor hiperplastice benigne ale glandei tiroide, asociate cu schimbări autoimune în țesutul tiroidian”. Autoreferatul tezei de doctor în medicină. Chișinău, 2006, 30 pag.
9. Gandolfi Pier Paolo, Frisina Antonio, Ruggeri Corrado, Tombolini Alberto, „The incidence of the thyroid carcinoma in multinodular Goiter: Retrospective analysis”, Acte biol. Medical., 2004 - 75, Nr 2, p.114 - 117.
10. Hotineanu V., „Chirurgie: Curs selectiv”, Chișinău, 2008, p. 847, cap. II „Bolile chirurgicale ale tiroidei”, p. 61-80.
11. Menzel Christian, Grunwark Franc, Biersack Hans I., „Monitoring of low-risk patient with papillary thyroid carcinoma”, Jurnal de chirurgie – 1992 ianuarie – 129(1) p. 41-46.
12. Milcu Șt., Arseni C., Juvora J., „Cancerul și alte tumori ale sistemului endocrin”, Vol.14., Cluj-Napoca, „I.P. Cluj”, 1984, Colecție Enciclopedică Oncologică, Capitol 5, Cancerele tiroidiene, p.140-243.
13. Shaha Ashok R., Ferlito Alfio, Rivaldo Alessandro, „Thyroid cancer. A unique human neoplasm. Acta otolaryngol”, 2002-122, Nr. 3, p. 343-347.
14. Țibîrnă Gh., „Ghid clinic de oncologie”, Chișinău, Universul, 2003, 828 pag.; Cap. 12, §7 – Cancerul glandei tiroide, p. 268-282.
15. Валдина Е.А., „Заболевание щитовидной железы. Руководство”, Изд. „Питер”, Санкт-Петербург, 2005, 368 стр.
16. Заридзе Д.Г., „Зоб и эпителиальные опухоли щитовидной железы”. Автореферат дисс. докт. мед., 1948-28 стр.
17. Пачес А.И., Пропп Р.М., „Рак щитовидной железы”, Москва, „Медицина”, 1985, 320 стр.
18. Пачес А.И., „Опухоли головы и шеи”, Москва, „Медицина”, 2005-479 стр.

#### Rezumat

A fost elaborat un algoritm de diagnostic al formațiunilor nodulare tiroidiene, care cuprinde examenul clinic, scintigrafic, ecografic și citologic prin puncție echoghidată. A fost demonstrată importanța investigațiilor imunohistochemice și electronmicroscopice în diagnosticul formațiunilor tiroidiene și în aprecierea gradului de diferențiere a carcinoamelor de tiroidă. În tratamentul chirurgical al pacienților cu patologie nodulară a glandei tiroide, cele mai adecvate și organomenajante

s-au dovedit a fi operațiile extrafasciale, care au asigurat ablazia și radicalitatea, păstrându-se, totodată, funcția hormonală a țesutului tiroidian restant și calitatea bună a vieții. Operațiile organomenajante realizate au permis obținerea unei rate de supraviețuire de 5 ani la 98,7% pacienți. Prin aprecierea indicilor de sensibilitate și specificitate ale diferitor metode investigative, a fost elaborat un algoritm de diagnostic al patologiilor nodulare tiroidiene. Au fost elaborate noi procedee chirurgicale, cu scopul prevenirii complicațiilor postoperatorii și ameliorarea tratamentului cancerului tiroidian.

### Summary

It was elaborated a diagnostic algorithm of thyroid nodules, that included clinical examination, scintigraphy, ultrasound and cytology examination by puncture. It was demonstrated the importance of immunohistochemistry and electron microscopy in diagnosis of thyroid nodules and in appreciation of differentiation degree of thyroid carcinoma. Regarding the surgical treatment of patients with nodular pathology of thyroid gland, the most adequate and conservative surgery was proved to be extrafascial operation, which assure ablation and radicalism. Such operation preserves hormonal function of thyroid tissue and good quality of life, allows to obtain a survival rate at 5 years to 98,7% of patients. On the basis of sensibility and specificity of different methods of investigation was elaborated an algorithm of diagnosis of thyroid nodular pathology. It was elaborated new surgical proceedings to prevent postoperative complications and to improve the thyroid cancer treatment.

## НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ МЕДУЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**Т.П. Казубская**, канд. мед. наук, **Ф.А. Амосенко**, канд. мед. наук, **В.М. Козлова**,  
**В.Ж. Бржезовский**, др. мед. наук, **В.Г. Поляков**, др. мед. наук, **Л.Н. Любченко**, др. мед. наук,  
**Р.Ф. Гарькавцева**, др. мед. наук

Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва

Важной проблемой является выявление медуллярного рака щитовидной железы (МРЦЖ) на ранней стадии заболевания. Роль наследственного компонента в развитии МРЦЖ стала несомненной с открытием герминальной мутации в протоонкогене *RET*, локализованного на длинном плече хромосомы 10(10q11.2). МРЦЖ при синдромах МЭН 2 у носителей мутации гена *RET* развивается с вероятностью до 100% и является наиболее частой причиной летальности. Молекулярная диагностика мутаций гена *RET* стала мощным диагностическим методом, позволяющим выявлять носителей этой мутации на самых ранних стадиях заболевания. В этой связи доклиническая диагностика этих синдромов стала реальной.

**Цель работы:** идентификация генетически детерминированных форм МРЦЖ, изучение частоты и спектра молекулярных изменений при этом заболевании, выявление герминальных мутаций гена *RET* у бессимптомных родственников больных множественными эндокринными неоплазиями 2 типа (МЭН2), включая пренатальную диагностику.

**Материалы и методы.** В исследование включено 68 больных с гистологически верифицированным МРЦЖ и 382 кровных родственника, проходивших обследование и лечение в РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН. ДНК-диагностика наличия точковых мутаций в экзонах 10, 11, 13, 14, 15, 16 гена *RET* проводилась в лаборатории молекулярной генетики Медико-генетического научного центра. Геномную ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови, образцов опухолевых и нормальных тканей щитовидной железы (кусочки или гистологические срезы) использовали в качестве матрицы для ПЦР-амплификации экзонов гена *RET*. Пациентам, носителям патологической мутации гена *RET*, проводилось полное клиническое и лабораторное обследование (включавшее УЗИ щитовидной железы, органов грудной и брюшной полости, биохимический анализ крови – кальцитонина (базального и комбинированного с пентагастрином) и в моче – продуцируемых надпочечниками катехоламинов).

**Результаты и обсуждение.** Проведенный анализ 68 семей больных МРЦЖ выявил генетически детерминированный МРЦЖ в 24,9% случаев, которые имели разные формы проявления, такие как МЭН2А, МЭН2Б, синдром семенного МРЦЖ и медуллярный РЦЖ как компонент нейрофиброматоза 1 типа. Исходя из важного наблюдения, что ген *RET* экспрессируется только в определенных тканях нейроэндокринной дифференцировки, включая парафолликулярные С-клетки щитовидной железы, экстрин и интраадринальные хромоафинные клетки надпочечников, периферические нервы, описываемые случаи совместного поражения этими редкими формами заболеваний как нейрофиброматоз и МРЦЖ предполагают возможность существования общего биологического механизма, ответственного за их развитие [3, 4]. Частота спорадического МРЦЖ составила 75,1%, среди которых, могут быть случаи обусловленные мутацией „de novo” в половых клетках одного из родителей.